

⑬ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭59—1418

⑤ Int. Cl.<sup>3</sup>  
A 61 K 31/557

識別記号  
A B L

庁内整理番号  
6675—4 C

④ 公開 昭和59年(1984)1月6日

発明の数 3  
審査請求 未請求

(全 14 頁)

③ 眼圧亢進及び緑内障の治療用エイコサノイド  
及びその誘導体

④ 特 願 昭58—76053

④ 出 願 昭58(1983)4月28日

優先権主張 ④ 1982年5月3日 ④ 米国(US)  
④ 374165

④ 発 明 者 ラズロ・ゼツド・ビートー  
アメリカ合衆国ニュー・ヨーク  
10033 ニュー・ヨーク・バイン  
ハースト・アヴェニュー116アパ  
ートメント・ケイ33

④ 出 願 人 ザ・トラステイズ・オブ・コ  
ロンビア・ユニヴァーシティ・  
イン・ザ・シティ・オブ・ニュー  
ー・ヨーク  
アメリカ合衆国ニュー・ヨーク  
10027 ニュー・ヨーク・ブロード  
ウエイ・アンド・ウエスト・  
ワンハンドレッド・アンド・シ  
ックスティーンズ・ストリート  
(番地なし)

④ 代 理 人 弁理士 川口義雄 外 1 名

明 細 書

1. 発明の名称

眼圧亢進及び緑内障の治療用エイコサノイド  
及びその誘導体

2. 特許請求の範囲

(1) 有効量の  $\text{PGF}_{2\alpha}$  の  $\text{C}_1$  乃至  $\text{C}_8$  アルキルエ  
ステルと眼科的に許容し得るキャリアを含む  
であることを特徴とする適長鎖の眼の緑内  
障局所治療用組成物。

(2) 前記  $\text{C}_1$  乃至  $\text{C}_8$  アルキルエステルが  
 $\text{PGF}_{2\alpha}$  メチルエステル、 $\text{PGF}_{2\alpha}$  エチルエ  
ステル、 $\text{PGF}_{2\alpha}$  イソプロピルエステル又は  
 $\text{PGF}_{2\alpha}$  イソブチルエステルであることを特  
徴とする特許請求の範囲第1項に記載の組成  
物。

(3) 前記  $\text{C}_1$  乃至  $\text{C}_8$  アルキルエステルが脂質  
溶解性であることを特徴とする特許請求の範  
囲第1項に記載の組成物。

(4) 前記の  $\text{C}_1$  乃至  $\text{C}_8$  アルキルエステルが生理  
学的に許容し得る塩の形態であることを特徴  
とする特許請求の範囲第1項に記載の組成物。

(5) 前記キャリアが無菌食塩液であることを特  
徴とする特許請求の範囲第1項に記載の組成  
物。

(6) 前記キャリアが無菌滅菌生油であることを  
特徴とする特許請求の範囲第1項に記載の組  
成物。

(7) 前記キャリアが無菌錠剤であることを特徴  
とする特許請求の範囲第1項に記載の組成物。

(8) 前記の  $\text{PGF}_{2\alpha}$  の  $\text{C}_1$  乃至  $\text{C}_8$  アルキルエス  
テルの量が約 0.01 乃至約 2.0 重量%の範囲  
内にあることを特徴とする特許請求の範囲第  
1項に記載の組成物。

(9) 前記  $\text{PGF}_{2\alpha}$  の  $\text{C}_1$  乃至  $\text{C}_8$  アルキルエス  
テルの量が約 0.01 乃至約 1.0 重量%の範囲内  
にあることを特徴とする特許請求の範囲第8

項に記載の組成物。

80 緑内障を治療するための特許請求の範囲第1項に記載の組成物の使用。

90 眼の表面を特許請求の範囲第1項乃至第9項のいずれかに記載の組成物と定期的に接触させることを特徴とする延長型の眼の眼圧亢進又は緑内障の治療法。

98 前記の眼と組成物との接触を毎日行なうことを特徴とする特許請求の範囲第11項に記載の治療法。

### 3. 発明の詳細な説明

延長型の眼内圧はトノメータによって測定される。健康な成体延長型の場合正常な眼内圧は14乃至24 mm Hg であろう[De Roussseau, C. J. 及び Bilo, L. Z., EXP. EYE RES., 32: 407-417 (1981); Kornbluth, W., et al., ARCH. OPHTHALMOL., 72: 489-490 (1984年) 参照]。特定状態

も効を奏しないならば手術せざるを得ないであろう。

幾つかの理由によりヒトの緑内障の場合縮瞳薬を用いる治療には問題がある。第1に縮瞳薬は患者の夜間視力を破壊し又は毛様筋の痙攣を引き起こす。第2に長期間縮瞳薬を服用するとこの縮瞳薬に対する耐性(減感性)が増大するため、投与量を漸増させなければならない。第3に縮瞳薬は不快感又は他の好ましくない副作用を伴うことがある。炭酸脱水酵素抑制薬の長期間服用も思わしくないことが判明した。この場合は全身性の副作用を誘発するか又は白内障に進行し得る。

エイコサノイド及びその誘導体の中には生物学的に有用な種々の化合物がある。例えば環式脂肪酸含有エイコサノイド類に属するプロスタグランジン(PG)は種々の生物学的活性をもつものとして知られている。最初羊の精囊とヒト精液とから脂質溶解性抽出物として単離されたプロスタ

に対する眼内圧測定で平均値を約4乃至7 mm Hg 上回することは眼圧亢進(ocular hypertension)の兆候であろう。

延長型を含めて種々の哺乳動物を飼う眼疾患たる緑内障の特徴は眼内圧が増大する(眼圧亢進)という特徴を示す。ヒトの場合、このような眼圧亢進は毛様体上皮による前眼房及び後眼房への房水分泌の割合と、主にシムレンム管を介して行なわれる前眼房及び後眼房からの房水の流出即ち排出の割合との間の不均衡によって生じる。一般には房水排出障害がこの不均衡の主たる原因とされている。

慢性緑内障の典型的症状は視力の緩慢且つ漸進的減退にあり、これを放置しておくやがては失明してしまう。通常の初期治療では縮瞳薬、特にピロカルピン及びカルバコールが局所適用される。縮瞳薬で効果を得られない場合は炭酸脱水酵素抑制薬を全身投与してもよい。これらの治療方法で

グランジンは、今日では殆ど哺乳動物の組織内に存在することが知見されている。但し従者の場合濃度はより低い。

プロスタグランジンの作用としては、平滑筋の刺激、小動脈の拡大、気管支拡大、血圧降下、胃液分泌の抑制、脂肪分解及び血小板凝集の抑制、陣痛誘発、流産誘発及び月経誘発が挙げられる。

哺乳動物の眼にPGsは眼房内(intracameral)及び硝子体内(intravitreous)に注射して調べた結果、PGsは特にPGE<sub>2</sub>を投与すると眼内圧が上昇することが既に認められていた。従って、この分野における研究の大部分が緑内障の治療におけるプロスタグランジン自体よりむしろプロスタグランジン拮抗剤の使用に集中していた。

その後、ウサギの眼の一方にカニューレを挿入し他方には挿入しないでPGsの体外投与の効果調べた結果、約25乃至200 µgのPGE<sub>2</sub>又はPGF<sub>2α</sub>を犬の眼の硝子体内に局所適用する

と短時間の緊張充満が生じ、次いで緊張が低下することが判明した〔Camras, C.B., Bito, L.Z., 及び Eakins, K.E., INVEST. OPHTHALMOL. VIS. SCI., 16: 1128-1134 (1977) 参照〕。しかし乍ら約 5  $\mu$ g 程度の少量の  $\text{PGF}_{2\alpha}$  をウサギの眼に局所適用すると、初期眼内圧充満が始んど起らずに長期に亘る緊張低下が認められた。〔典拠、同上〕。別の研究によればウサギが眼房内に即ち局所的に適用された  $\text{PG}_2$  に対し耐性又は過敏性を示すことも判明した。〔Eakins, K.E., EXP. EYE RES., 10: 87 (1970); Bellet, B.R. 及び Eakins, K.E., BRIT. J. PHARM., 37: 158 (1969); Bito, L.Z. et al., ARVO, 22 (63): 39 (1982年)〕。

更に、種の違いによる眼球の刺激性且つ炎症性反応を調べた結果、主として感覚インプットとしての視覚 (vision for sensory input) に依

存する視長類及び鳥類の如き脊椎動物はウサギより複雑な眼の構造を有しており、より高度な眼球調節機構を備えていることが判明した。従つて視長類及び鳥類の眼は化学的刺激剤の局所適用に対しウサギとは異なる反応を示す。この現象は恐らくウサギの毛様体突起が他の種のそれとは形態学的に異なるという事実に起因しているであろう。ウサギには、例えば神経細胞の刺激又は穿刺による破損現象 (breakdown) と血液-房水関門の劣化とのみに感応し得る虹彩毛様体突起が豊富にある。この破損に感応性物質は、眼球が著しく露出しているウサギにとつて重要な保護機能をもつものと思われる。刺激に対する眼の反応が極めて敏感であることから、ウサギは眼の炎症における  $\text{PG}_2$  の役割を研究する上で広く使用されてきた。これに対して、視長類は穿刺に対しウサギとは性質的に異なる反応を示す。即ち毛様体突起の破損よりシムレン管を介した蛋白の侵入 (protein

entry) の方に感応する〔Raviola, EXP. EYE RES., 25 (Supp.): 27 (1977)〕。そのためウサギの眼を視長類のモデルとして使用することは眼炎症研究分野以外では狭わしくなつた〔Bito, L.Z. 及び Klein, E.M., EXP. EYE RES., 33: 403-412 (1981); Klein, E.M. 及び Bito, L.Z., PROC. INT. SOC. EYE RES., 1: 65; Klein, E.M. 及び Bito, L.Z., INVEST. OPHTHALMOL. VIS. SCI., 22 (Supp.): 33 (1981)〕。

本発明の視長類の緑内障と眼圧充満との治療法はこれらの疾患に罹つた眼に有効量のエイコサノイドを局所適用することから成る。この適用を繰返すと、好ましくは毎日繰返し適用すると、過敏性を伴うことなく長期の眼内圧降下が達成される。本発明の目的達成に使用され得るエイコサノイドには、プロスタグランジンとその誘導体、例えば  $\text{PGE}_2$ ,  $\text{PGF}_{2\alpha}$  とこれらの誘導体、が包含される。

$\text{PGF}_{2\alpha}$  の  $\text{C}_1$  乃至  $\text{C}_8$  アルキルエステル、特に  $\text{PGF}_{2\alpha}$ -メチルエステルが好ましい。

本発明の製剤は有効量のエイコサノイドと眼科的に許容し得るキャリアとを含んでいる。適切なキャリアとしては、無菌食塩溶液、落花生油及び鉱油が挙げられる。

視長類の場合眼圧充満と緑内障とは有効量のエイコサノイドの局所適用により進行を抑制することができる。エイコサノイドを定期的に適用すれば、上昇した眼内圧が正常レベルまで降下し、投与期間中過敏性を伴うことなくこのレベルに維持される。治療は毎日行なうことが好ましい。

エイコサノイド類の中でもプロスタグランジン ( $\text{PG}_2$ ) はとりわけ有効であることが判明した。特に  $\text{PGE}_2$  と  $\text{PGF}_{2\alpha}$  とこれらの誘導体とは長期に亘り効力を発現し続けた。 $\text{PGE}_2$  及び  $\text{PGF}_{2\alpha}$  もしくはそれらの誘導体を片眼に付き約 0.1  $\mu$ g 乃至約 100.0  $\mu$ g の範囲内で毎日適用すると有効

であることが判明した。液の場合好ましい用量は0.1乃至500  $\mu\text{g}$ 、ヒトの場合は0.1乃至1000  $\mu\text{g}$  と思われる。

脂質溶解性の  $\text{PGE}_2$  誘導体と  $\text{PGF}_{2\alpha}$  誘導体とは眼圧亢進の治療上特に好ましい化合物である。その脂質溶解性によつて、瞼長頭の膜の保護層により容易に透過し且つ使用量も非脂質溶解性の  $\text{PG}_2$  より少量でよいことが確認されたからである。特に  $\text{PGF}_{2\alpha}$  の  $\text{C}_1$  乃至  $\text{C}_5$  アルキルエステル、例えば  $\text{PGF}_{2\alpha}$  メチルエステル、 $\text{PGF}_{2\alpha}$  エチルエステル、 $\text{PGF}_{2\alpha}$  イソプロピルエステル、及び  $\text{PGF}_{2\alpha}$  イソブチルエステルなどが適切な脂質溶解性  $\text{PGF}_{2\alpha}$  誘導体として挙げられよう。このような脂質溶解性化合物は少量、例えば約0.01乃至約100  $\mu\text{g}$  / 眼でも効果を顯わす。ヒトの場合の好ましい用量は約0.1乃至100  $\mu\text{g}$ 、特に1  $\mu\text{g}$  乃至50  $\mu\text{g}$  である。

$\text{PGF}_{2\alpha}$  の誘導体

$\text{PGF}_{2\alpha}$  又はその誘導体の  $\text{PGF}_{2\alpha}$  誘導体の生理学的

使用され得る。

#### 実施例1

体重0.8乃至1.0 kgの5匹の雄常フクロウザル (*Aotus trivirgatus*) に即ち3匹のオスザル及び2匹のメスザルと片眼が角隅閉鎖内障に罹つた1匹のメスザルとを用い、麻酔をかけなくてもつみえておとなく眼圧測定を行なうことができるようにこれらのザルを条件付けした。一年間に亘り少くとも月一回に相当する任意の間隔毎に両眼の眼内圧 (IOP) を測定した。圧力変換器と記録計とに取付けられた浮動尖端付空気圧トノメータプローブでIOP測定を行なう前に、1滴の0.5%塩酸プロバラカイン (アルカイン Alcon: Alcon Corp., フォートワース、テキサス) を点眼した。被検動物を検査技師のひざに仰臥させ数秒間のIOP測定を一匹について2又は3回ずつ行なつた。IOP追跡図の最も定常的な部分を取つて平均値を算出した。瞳孔直径

に許容し得る塩も使用可能であり、特に  $\text{PGF}_{2\alpha}$  トロメタミンは眼圧亢進の治療に適している。好ましい塩として他に炭酸ナトリウム中の  $\text{PGF}_{2\alpha}$  が挙げられる。

本発明の組成物は一般的には有効量のエイコサノイド又はエイコサノイド誘導体と眼科的に許容し得るキヤリヤとを含んでいる。眼科的に許容し得る適当なキヤリヤとしては、無菌食塩水、無水落花生油又は鉱油が挙げられる。前述の如きプロスタグランジン及びその誘導体を使用する場合、瞼長頭の眼への局所適用量は比較的小ない。従つて本発明の組成物は通常  $\text{PG}_2$  (又は  $\text{PG}$  誘導体を使用する場合は  $\text{PG}$  の等価物) の約0.01乃至2.0%溶液として使用される。  $\text{PGF}_{2\alpha}$ 、 $\text{PGF}_{2\alpha}$  トロメタミン、 $\text{PGF}_{2\alpha}$  のナトリウム塩を含んでいる本発明の組成物は無菌食塩水中で使用し得る。  $\text{PGF}_{2\alpha}$  の疎水性エステル (メチルエステル、エチルエステル、等々) は無菌の無水落花生油中で

用い常室内光中で瞳孔直径を測定した。スリットランプ検査を用い前眼房のフレアと細胞侵入とを測定した。

$\text{PGF}_{2\alpha}$  のトロメタミン塩を生理的食塩水に溶解し、 $\text{PGF}_{2\alpha}$  濃度が20、40、80又は200  $\text{mg/ml}$  の溶液を夫々調製した。各実験では、前記の溶液の1種毎を各ザルの片眼に5  $\mu\text{l}$  ずつ適用した。3乃至5分後2乃至4  $\text{ml}$  の食塩水で眼を洗浄した。コントロール眼として対側眼には等容 (5  $\mu\text{l}$ ) の食塩水を同様に適用し、続いて洗浄した。  $\text{PGF}_{2\alpha}$  適用後種々の時間後にIOP及び瞳孔直径の測定と前眼房の房水フレア及び細胞成分のスリットランプ検査を行なつた。

#### 結 果

##### 雄常フクロウザル

片眼に0.2  $\text{mg}$  の  $\text{PGF}_{2\alpha}$  を点眼した5匹の雄常フクロウザル (2匹には左眼、3匹には右眼に点眼) に於いては、処置後のIOPの基底値又は同

時に測定した対側眼の IOP の測定値と比較して、IOP に対する PGF<sub>2α</sub> の有意な効果は見られなかった。しかし乍ら最初の実験から 4 乃至 14 日後にこれらの動物の左眼に 1 mg の PGF<sub>2α</sub> を点眼すると対側眼に比較して処置眼の低張 (hypotony) が持続した。5 匹のうち 3 匹に於いては低張以前即ち処置の 15 分後に IOP が 2 乃至 3 mm Hg 上昇した。この値は対側眼に比較して上昇が有意であるか否かを判断する境界の値である。これらのサルに対側眼 (右眼) に 6 日後に同用量の PGF<sub>2α</sub> を適用したとき又は最初に処置した眼に 18 日後に適用したときにも低張の持続が観察された。処置眼での眼圧降下の程度は 1.0 mg の PGF<sub>2α</sub> 適用後とほぼ同じであつたが後からの PG 適用により対側眼の弱かな降圧効果が生じるため処置眼と対側眼との IOP の有意差は減少した。これらの同じ動物に対し食塩水での両眼処置又は低用量 (0.2 mg) の PGF<sub>2α</sub> による片眼処置後 24 時間

された。1 年間に亘る 46 回の IOP 測定値の平均は、右眼では 47.2 ± 0.7 及び左眼では 24.5 ± 0.6 mm Hg であつた。PGF<sub>2α</sub> の効果に関するこのテストの 11 カ月前に 1 mg のピロカルピンを点眼しておく。左眼の IOP は 4 mm Hg 下降したが右眼の IOP は 16 mm Hg 上昇した。オキソトレモリン (0.05%) を使用した場合にも右眼の IOP が上昇した。

このフロウザルの右眼に 1.0 mg の PGF<sub>2α</sub> を適用後 20 分以内で、IOP は平均予処置値 50 mm Hg から 32 mm Hg に降下し、以後 12 時間はより緩やかに降下し最終的にコントロール眼と同様の値即ち 14 mm Hg という値まで下降した。その後、両眼の IOP は約 3 日間同じ値を維持し、次に右眼が次第に元に戻り 50 mm Hg という予処置 IOP レベルに到達した。この正常圧期間には、右眼の角膜縁部が顕著に拡張されたが、IOP が 40 乃至 50 mm Hg の範囲の基底値に戻ると退縮

に戻る眼圧測定を繰り返しても、IOP の有意な降下は見られなかった。従つて、未処置対側眼に対する IOP 効果は日変化に因るものではない。

1.0 mg の PGF<sub>2α</sub> の点眼の 1.5 時間後、コントロール対側眼に比較して平均 2.0 ± 3.0 mm の網膜が生じた。以後 18 時間に亘つて次第に正常瞳孔 (4.8 ± 0.2 mm) に戻つた。1.0 mg の PGF<sub>2α</sub> の点眼後 2 乃至 12 時間では、5 眼のうちの 4 眼に経度の房水フレアが存在していた。48 時間後、5 つの処置眼のうち 3 眼で数個の細胞が観察されたが、コントロール眼では観察されなかった。IOP の降下と前房でのフレア及び細胞の存在との間に明白な相関関係は存在しなかった。即ち、眼圧降下は顕著な炎症反応に結び付かない。

#### 緑内障フロウザル

入手した一匹のメスザルの眼は顕著な瞳孔左右不同を示し右眼の瞳孔が常に左眼より 2 mm 大きかつた。隅角鏡検査によれば右眼の隅角隆起が観察

が再出現した。しかし乍らその後数週間は右眼の IOP は PGF<sub>2α</sub> 適用以前よりもはるかに不安定な状態を示した。

#### 実験例 2

オス及びメスの 14 匹のネコ (2.5 乃至 3.5 kg) と 2 匹のメスアカガザル (*Macaca mulatta* : 3.8 及び 4.0 kg) とに対し、5 乃至 10 mg/kg のケタミン (Ketaset; Bristol-Myers Co., シンキユーズ、ニューヨーク) で軽度の鎮静作用を与えた。前記の知覚ケタミンの用量ではアカガザルの IOP を有意に変化させずに鎮静作用を与えることが判明していた。実験中はアカガザルをサル用椅子に落着かせた。

各々の眼に一滴の 0.5% 塩酸プロパカイン (Alcaine; Alcon Corp., フォートワース、テキサス) を点眼し、アカガザルを含む数種の動物の眼に対する基準目盛の付いたニューモントグラフ (Pneumontograph) (Alcon Corp.) に

よつて IOP を測定した。新しい動物に対しては実験に使用する前日に数回の測定を行なつてトノメータに慣れさせた。各実験の 0.5 乃至 1 時間前にいくつかの基底測定値群を得、最も定常的な測定値群の平均値を算出した。眼圧計 (pneumotonometer) を使用し、常圧内光で瞳孔直径を測定した。ネコでは鼻側面 (短い方) の直径を常に測定した。いくつかの実験では、赤外線照明と赤外線変換器とを使用して完全闇でのネコの瞳孔直径を再測定した。スリットランプ検査によつて前眼房のフラアと細胞侵入とを測定した。

等モル量の  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  を添加して可溶性ナトリウム塩に変換したプロスタグランジン  $\text{E}_2$  ( $\text{PGE}_2$ ) 又はプロスタグランジン  $\text{F}_{2\alpha}$  のトリメチル塩 ( $\text{PGF}_{2\alpha}$ : The Upjohn Co., カラマズー、ミシガン) を種々の濃度で含む食塩水溶液の 50  $\mu\text{l}$  の部分サンプルを各ネコ又はサルの片眼に点眼した。対側眼には等容の生理的食塩水を点眼した。

しかテストしなかつた。従つて各テストの間の間隔は少なくとも 1 週間であつた。いくつかの場合、観察し得る反応が生じないか又は低用量の  $\text{PGE}_2$  に対して軽度の反応しか生じない眼は再度テストに使用されたが、この場合には最初の  $\text{PGE}_2$  溶液による処置以後 2 週間以上の間隔を開けた。

#### ネコの結果

1000  $\mu\text{g}$  までの  $\text{PGE}_2$  の点眼によりネコの眼で IOP の有意な降下が生じた。対側眼の IOP に比較して IOP の最大降下は  $\text{PGE}_2$  投与の 1 乃至 8 時間後に生じた。500  $\mu\text{g}$  の  $\text{PGE}_2$  を投与した眼に於いて最も大きく最も持続した降下反応が生じた。眼圧測定を余り頻繁に行なわなかつた眼に於いて、IOP は基底値を 8 mm Hg 下回る値に 48 時間維持されていた。この降下以前に初期高圧期は存在しなかつた。対照的に 1000  $\mu\text{g}$  の  $\text{PGE}_2$  を点眼すると 0.25 乃至 2 時間後に顕著な初期眼圧亢進が生じ 6 時間後にコントロール対側

一群の実験では、 $\text{PGE}_2$  溶液点眼の 24 時間、16 時間及び 2 時間前に夫々 2 匹のネコに 10 mg/kg のインドメタシン (Sigma Chemical Co., セントルイス、ミズーリー) を腹腔内注射して予処置し、他の 2 匹には予処置しなかつた。薬剤は全て投与直前に調製した。別の実験群では、 $\text{PGE}_2$  溶液投与の 20 分前に 4 匹のネコの両眼に 125  $\mu\text{g}$  の 0.5% アトロピン (Isopto atropine, Alcon Corp.) で処置した。全ての場合に、 $\text{PGE}_2$  投与後 72 時間までの種々の経過時間に於いて IOP 及び瞳孔直径の測定と前眼房のフラア及び細胞侵入とを観察するスリットランプ検査を行なつた。

アガザルは入手し難いので、2 匹のアガザルの各眼に対し  $\text{PGE}_2$  の種々の用量を任意の順序でテストした。同じ眼に対する 2 種類の  $\text{PGE}_2$  含有溶液の適用の間は少なくとも 7 日間の間隔を置いた。ネコが再使用される程度ははるかに少なかつた。殆んどどのネコに対しては 1 つの眼に 1 種類の溶液

の IOP を 11.7 mm Hg 下回る最大降下に達した。同用量の  $\text{PGF}_{2\alpha}$  を点眼しても IOP の反応の大きさ及び持続時間は  $\text{PGE}_2$  により生じた結果と同様であつた。

1.0  $\mu\text{g}$  の  $\text{PGF}_{2\alpha}$  を点眼すると、しきい値縮瞳反応を生じ 1 時間で瞳孔直径は平均 1.5 mm 縮小した。即ち 11 mm が 9.5 mm に縮小した。5  $\mu\text{g}$  の  $\text{PGF}_{2\alpha}$  を点眼すると、最大値の約半の縮瞳反応が生じ瞳孔直径は 2 時間で 5 mm 以上縮小した。 $\text{PGF}_{2\alpha}$  の用量 100  $\mu\text{g}$  の場合 2 時間以内で明らかに最大縮瞳反応に達した (瞳孔直径 9.5 mm 縮小)。この最大縮瞳反応の程度又は持続時間は 10 倍用量 (1000  $\mu\text{g}$ ) の  $\text{PGF}_{2\alpha}$  で処置した場合にも変わりなかつた。瞳孔の光反射を遮断すべく十分な量たる 0.5% のアトロピンをネコに点眼して予処置しても、点眼された  $\text{PGF}_{2\alpha}$  の縮瞳効力は変化しなかつた。同様の用量の  $\text{PGE}_2$  を投与すると縮瞳反応ははるかに穏やかであつた。

しきい値超過反応を生じる  $PGE_2$  の用量は  $100 \mu g$  であり、 $100$  倍の容量を使用しても瞳孔直径は最大値に近い縮小を生じるのみであり ( $10 mm$  から  $2.5 mm$ )、その後急激な拡張が生じた。

1 例の実験に於いては、 $PGE_2$  を点眼する前に 4 匹のうちの 2 匹のネコをインドメタシン ( $10 mg/kg$ 、腹腔内) で予処置した。インドメタシン予処置ネコとコントロールネコの間で瞳孔反応及び IOP 反応の差は見られなかった。このことは  $PGE_2$  による IOP 降下作用が  $PGF_{2\alpha}$  の合成及び/又は内因性前駆物質からの近視のシクロオキシゲナーゼ産物の合成の刺激に起因するものでないことを示す。数グループのネコに於いて最大瞳孔縮小が生じた時の瞳孔直径を常態内光及び完全闇 (赤外線変換器により) の双方に於いて測定した。両眼の瞳孔は完全闇中では室内光に比較して縮径に ( $1$  乃至  $3 mm$  だけ) 拡大したが、 $PGE_2$  処置眼とコントロール対照眼との瞳孔直径の差に

持続した。 $100 \mu g$  の  $PGE_2$  又は  $PGF_{2\alpha}$  の適用の場合極めて似通った IOP 効果が生じ、最大降下は夫々 5 及び  $6 mmHg$  であった。しかし乍ら  $PGE_2$  で処置した眼では  $PGF_{2\alpha}$  を投与した眼よりも IOP が基底値に戻るのが遅かった。 $PGE_2$  及び  $PGF_{2\alpha}$  のいずれの場合にも 3 乃至 10 時間はある程度の IOP 降下が維持された。

この実験で使用したいかなる  $PGF_{2\alpha}$  の用量を点眼した後にも、アカガザルの眼の縮径は観察されなかった。しかし乍ら  $100 \mu g$  の  $PGE_2$  は軽度ながら有意の瞳孔直径縮小 ( $3 mm$ ) を暫時生じ、その後、 $PGE_2$  投与の 2 時間後までに瞳孔基底値まで拡張した。 $100 \mu g$  の  $PGF_{2\alpha}$  又は  $1000 \mu g$  までの  $PGF_{2\alpha}$  の点眼後任意の時点で慎重なスリットランプ検査を行なつても、アカガザルの前眼房のフレア又は細胞侵入は全く検出されなかった。

表 1 及び表 2 は実験例 2 で得られた結果を要約したものである。

は殆んど影響がなかった。

これらのネコのいずれかに於いて  $1000 \mu g$  までの  $PGF_{2\alpha}$  の点眼後の任意の時点で慎重なスリットランプ検査によりフレアを観察したが、フレアは見られなかった。 $100$  又は  $500 \mu g$  の  $PGE_2$  の点眼の 2 乃至 10 時間後に殆んどネコの前眼房にある程度のフレアが見られたが、 $10 \mu g$  の  $PGE_2$  の投与後には見られなかった。

#### アカガザルの結果

アカガザルの眼に  $100$ 、 $500$  又は  $1000 \mu g$  の  $PGF_{2\alpha}$  を点眼すると 2 時間以内に IOP の有意な降下が生じた。より少ない用量即ち  $10 \mu g$  を適用した場合同様の効果は生じなかった。 $100$  又は  $500 \mu g$  の  $PGF_{2\alpha}$  の適用後に IOP の有意な初期上昇は見られなかったが、 $1000 \mu g$  の  $PGF_{2\alpha}$  を適用すると短時間 ( $< 30$  分) IOP の  $8 mmHg$  の初刻増加が生じその後基底値を  $5 mmHg$  下回るまで IOP の降下がより長時間

表 1

種々の用量の  $PGE_2$  又は  $PGF_{2\alpha}$  をネコの片眼に点眼して 3 ~ 6 時間経過後の IOP 降下の最大値の比較<sup>\*)</sup>

用 量	IOP の差 (テスト-コントロール) の平均値 ( $mmHg$ )	
$\mu g$ /眼	$PGE_2$	$PGF_{2\alpha}$
10	$-4.5 \pm 2.1$	$-4.8 \pm 1.1$
100	$-12.0 \pm 1.4$	$-8.8 \pm 0.8$
500	$-13.8 \pm 0.8$	$-9.7 \pm 0.3$
1000	$-11.8 \pm 3.6$	$-11.3 \pm 2.4$

\*) 指示用量の  $PGE_2$  又は  $PGF_{2\alpha}$  の点眼の 3、4 及び 6 時間後の IOP を測定し、各動物で 3 回の測定に於ける差 (IOP テスト - IOP コントロール) の最大値を常に採用しこれらの平均値を算出した。





点眼した。実験開始7日目から12日間で用量を各処置につき片眼当り500  $\mu$ gにまで増量させ。例外としては9日目に朝の処置だけを施し、10日目には動物に何の処置も施さなかつた。開始25日目に各PGE<sub>2</sub> $\alpha$ 用量を5日間片眼につき1000  $\mu$ gにまで増量させた。通常IOPを朝の処置直前及び朝の処置後2、4及び8時間後に測定した。

各処置直前に毎モル量のNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>の食塩水溶液を添加して、PGE<sub>2</sub>の遊離態をより水溶性のナトリウム塩に転換させた。より水溶性で安定性の高いPGF<sub>2</sub> $\alpha$ のトリメタミン塩を定期的に食塩水中で調製し、数日間希釈した。

#### 眼内圧の結果

処置前4日及び7日間1日3回基底眼圧を測定したところ、ネコの左眼と右眼のIOP間の差はほとんどなくなつた。ネコの眼へ100  $\mu$ gのPGE<sub>2</sub>(0.2%溶液)を片側点眼後1時間以内では、処

置後のIOPは基底値よりかなり(<0.01;対の1-テスト)低かつた。処置後のIOPレベルへの戻りが6時間まで多少観察されたが、ネコのPGE<sub>2</sub>処置後のIOPは、最初のPGE<sub>2</sub>適用の24時間後でもこれらの眼の処置前の基底IOPよりも、或いは同時に測定した対側の食塩水処置後のIOPよりかなり低いままであつた( $p < 0.2$ )。次いで、24時間後のIOP測定直後に同一眼に100  $\mu$ gのPGE<sub>2</sub>を点眼すると、IOPがより緩やかに減少した。しかし2回目の処置後6、8及び24時間後の降圧作用は、最初のPGE<sub>2</sub>点眼後に比してより顕著でより持続性を有していた。

4回目の処置24時間後に午前9時のIOP値の最低が測定され、毎日P点眼しても点眼後最初の2時間以内にかなりのIOP低下が観察されたが、この処置のその後3日間は大体この低いレベルに維持された。最初のP点眼後7日目と

10日目の間及び105日目と123日目の間にこれらのネコの眼を1日に2回同一用量(片眼につき100  $\mu$ g)のPGE<sub>2</sub>で処置すると、連日処置中にIOPのより大きな低下が通常見られた。1日に2回の処置中でもP点眼間のIOP変動は最小であつた。

対側対照眼のIOPは多少の変動を示し、これらの変動は大体処置眼に見られたIOP低下よりもはるかに程度が小さく、持続時間も少なくなつた。しかしこれらの変動の一部は処置眼でのPG誘発によるIOP低下に比較すると多少遅れているが、この減少が一時的に関連しているように思われた。

これらのネコの眼のPGF<sub>2</sub> $\alpha$ 処置を10日目と13日目の間、14日目と16日目の間、及び118日目と118日目の間で72時間中断すると、実験眼の午前9時のIOPにはかなりの上昇が見られた。20日目に開始してこれらのネコに10日間おたり隔日毎に1回のPGE<sub>2</sub>処置を

施すと、処置後のIOPは数日間最初のP点眼前に観察されたレベル以下に、及び大抵の場合同時測定した対側眼のIOPよりかなり下に維持された。1日1回の処置を30日目と99日目との間で、118日目から7ヶ月間の治療期間の最後まで再開すると、実験眼のIOPは対照眼のIOP以下に維持された。処置100日目に、片眼につき500  $\mu$ gのPGE<sub>2</sub>を一回適用すると、実験眼のIOPが更に低下した。しかし高用量のPGE<sub>2</sub>を投与すると、これらの眼の前脈房にかなり大きなフレアが発生したため、再適用されなかつた。

別の6匹のネコの右眼に100  $\mu$ gのPGF<sub>2</sub> $\alpha$ を局所適用すると、質的に同様な結果が得られた。最初のPGF<sub>2</sub> $\alpha$ 適用の4時間後に、処置した眼のIOPは $23 \pm 1.6$ の基底値から $17 \pm 1.1$  mm Hgにまでかなり大きく( $p < 0.05$ )低下し、7日間の処置期間中低下したままであつた。これらの

動物の対側眼のIOPはかなり大きな変動を示した。実際、最初のPGF<sub>2α</sub>の処置の24時間後対側眼のIOPは処置眼とほとんど同程度に低下した。100 μgのPGF<sub>2α</sub>での最後の処置の12日後に、高用量(500 μg/眼)のPGF<sub>2α</sub>で同一眼の連日処置を開始すると、IOPのより大きな低下が見られ、この低下はこの処置期間中続いた。

アカガザルの眼に100 μgのPGF<sub>2α</sub>を局所適用すると実験眼のIOPが低下した。最初PGF<sub>2α</sub>を100 μg局所適用後6時間以内に観察されたIOP低下の最大値は、第3日、第5日、第9日、或いは第11日目と1日に2回同一用量を適用した後測定された場合に比して著しく大きかつた。最初のPGF<sub>2α</sub> 500 μg適用後6時間以内に得られたIOPの最低値は、100 μgのPGF<sub>2α</sub>の最初の適用後得られた値に、及びその後の500 μgのPGF<sub>2α</sub>の適用後得られた値に

等しい。しかし4日間中断した後PGF<sub>2α</sub>の1日2回用量を5日間で片眼につき1000 μgにまで増加させると、実験眼のIOPは500 μgのPGF<sub>2α</sub>適用後得られたIOPよりもわずかに低いレベルにまで低下した。これは、この種類の動物でのIOP減少に対する最適PGF<sub>2α</sub>用量は片眼につき100 μgと1000 μgの間にあることを示す。第2のアカガザルでも前記と同様な結果が得られた。しかしこの動物ではIOPを測定するにはトランクライザを用いねばならないという事実によりIOP測定が多少面倒であつた。

注目すべきことに2匹のアカガザルの朝の処置は全て大体午前9時頃に実施され、2匹目の処置は午後4時半と10時の間でなされた。従つて朝の処置直前に得られたIOP値は前回の処置の17時間後に得られた値と等しい。夕方の処置時間の変動及び、9日目と11日目との間と19日目と23日目との間での処置中断とにより、朝

の処置直前に得られたIOPの変動の説明が大方つく。

#### 他の所見

PGF<sub>2</sub>はネコの眼に最低の経路だけを生成した。が、PGF<sub>2α</sub>の毎回の適用後ネコの実験眼には強い用量依存性の瞳孔収縮が比較的短い期間(1乃至5時間)観察された。しかし100 μgのPGF<sub>2α</sub>での最終処置の24時間後、実験眼の瞳孔直径は対側眼の瞳孔直径よりもかなり大きかつた(7.5 ± 0.6対6.5 ± 0.8 mm; p < 0.02)。PGF<sub>2α</sub>用量を1日当り500 μgにまで増量すると、各処置後最初の4時間以内での経路の速度が増加した。実験眼に対象眼の瞳孔直径の比が片眼につき500 μgのPGF<sub>2α</sub>を毎日適用した後24時間後には遊転した。この治療の最初の数日間に見られた。この現象は実験眼へPGF<sub>2α</sub>を適用した数時間後に発生し且つ24時間以上続いた対照眼での僅少な(1-2 mm)瞳孔収縮によるものと考

えられる。特にネコにおける絶対的な瞳孔の大きさは本研究では制御されなかつた幾つかの要因により影響されるため、この現象の性質を確定するには更に研究が必要とされよう。

100 μgのPGF<sub>2</sub>或いはPGF<sub>2α</sub>での連日処置の4-5時間後にネコの眼をスリットランプで検査すると、処置の最初の何週間かの間実験眼或いは対側眼のいずれに於いても前房のフレア発生がほとんど或いは全く見られず、また前房への細胞侵入が見られなかつた。前記のように、500 μgのPGF<sub>2</sub>を6匹のネコの実験眼に適用した後では、全ての処置眼では、高用量のPGF<sub>2</sub>適用後3-4時間以内に発生し、数日後でも大抵の眼に検出され得る前房の広範なフレアがみられた。

しかし注目すべきことに、PGF<sub>2</sub>治療に加えて、数ヶ月間にわたり殆んど毎日予めAlcalineを一箇点眼後1-4眼圧測定がおこなわれた。対側

照眼にも同様の眼圧測定と Alcaïne 点眼を施したが、時には対照眼でもフレアの発生が観察された。過量の  $PG E_2$  投与、 $PG E_2$  による全身性副作用、及び眼圧測定により生じられた外傷などを含む種々の要因の組合せの結果がフレアを誘発するという可能性を除外できない。

この実験は、主に通耐性或いは耐性を発生させずに長時間にわたり眼内圧を低く維持するために  $PG_2$  が用いられ得るということを示すためであった。従つてこの特別な実験では、眼圧測定がいくつかの他の所見に不都合であつたとしても、眼圧測定を優先させた。

(以下余白)

各  $PG E_2$  或いは  $PG F_{2\alpha}$  の局所適用後、ネコの処置眼のまぶたを成る時間縫合した。投与された  $PG$  の賦形剤溶液は不快感を最小にすべく調整されていないため、この実験ではまぶた閉鎖 (lid-closure) 反応を定量測定する試みはしなかつた。本文に記載の処置期間のいずれに於いても他の副作用は見られなかつた。 $PG E_2$  処置グループに含まれる3匹の雄ネコは失々処置の118日目、126日目及び150日目に5匹、7匹、6匹の門腹の子ネコを産んだ。猫の妊娠期間は63日であるため、受胎、分娩、及び授乳は全て  $PG E_2$  処置期間中におこなわれた。全ての小ネコの様子は誕生時及び離乳時に全ての点で正常であつた。

本研究に用いられた  $PG F_{2\alpha}$  の用量では、アカゲザルで最小の縮瞳しか生じなかつた。1日2回の  $PG F_{2\alpha}$  適用後見られた瞳孔収縮の大きさ或いは持続時間は、以前の  $PG F_{2\alpha}$  の1回通

用(実験2)で得られたものとは大きくは異なつていなかった。実験眼の前眼房には溜くわずかのフレアしか観察されなかつた。この時たま生じるフレアは  $PG F_{2\alpha}$  の直接の影響によるのか、或いはこれらの動物が市販の眼薬を局所適用されると猫長類の手が自由になるやいなやほとんど必ず眼をこするが、この眼をこすることにより生じられる外傷によるのかは定かではなかつた。

#### 実施例 4

エイコサノイド類特にプロスタグランジン類の眼圧降下作用に対する差異を決定するために研究した。局所適用6時間後に平均眼内圧を  $5 mmHg$  以上降下させる化合物の中で降圧能は次の順であつた。 $PG F_{2\alpha}$  メチルエステル  $\gg PG E_2 > PG F_{2\alpha}$  トロメタミン塩  $> PG F_{2\alpha}$ 。ネコにエイコサノイド類を局所適用した際の眼圧降下能を第3表に要約する。

第3表は、

ネコの片眼に局所適用後6時間のエイコサノイド類と他の化合物の眼圧降下能を比較した結果であらう。

(以下余白)

	局 所 適 用 量 ( $\mu\text{g}$ / 眼 )					
	1000	500	100	50	10	5 2.5 1
PG E <sub>2</sub>	-11±2.4 (6)	-8±1.3 (10)	-7±1.1 (9)	-6±0.7 (5)	-1±0.6 (8)	
PG F <sub>1</sub> α		-2±1.1 (11)	-2±1.1 (7)			
PG D <sub>2</sub>			-2±0.8 (6)			
PG I <sub>2</sub>			0±0.7 (4)			
PG F <sub>2</sub> α		-4±0.9 (11)	-1±0.3 (6)			
PG F <sub>2</sub> α ※※			-1±0.4 (4)			
PG F <sub>2</sub> α トロメタミン	-9±2.1 (4)	-6±3.8 (2)	-4±0.7 (7)	-3±0.6 (6)	-1±0.9 (14)	0±0.7 (12)
PG F <sub>2</sub> β	-3±0.9 (5)	-1±0.5 (2)	-2±2.6 (4)			
PG F <sub>2</sub> β トロメタミン		-1±0.6 (2)	1±0.8 (6)			
15-keto-PGF <sub>2</sub> α		0±1.6 (4)	-1±0.6 (4)	1±0.9 (4)		
14,16-ジメチルPGF <sub>2</sub> α				0±0.3 (4)	0±0.7 (5)	
PG F <sub>2</sub> α メチル-エステル※※				-5±0.9 (6)	-3±0.8 (2)	-2±1.1 (3)
PG F <sub>2</sub> α エチル-エステル ※ ※				-5±0.9 (6)	-2±1.7 (3)	-1±0.7 (6)
PG F <sub>2</sub> α イソプロピル-エステル ※ ※				-4±0.9 (12)	0±0.7 (2)	-1±2.2 (4)
U-44059※※※			-1±0.9 (1)			0±0.9 (4)
Merck L-644,122 ※※※※			-1±2.5 (6)			
Timolol	-1±0.8 (2)	-1±0.6 (4)				
カルネール (750 $\mu\text{g}$ )	-0.3±0.4 (5)					

※ (  $10P_{\text{exp}}$  ) - (  $10P_{\text{con}}$  ) の平均値 (  $\text{mmHg}$  ) ± SEM ; ( n )

※※ 落花生油中で

※※※ ( 15 S ) - ヒドロキシ-9 α, 11 α-( $\gamma$ -ホキシメタノ) プロスタ-5,2, 15 E-ジエン酸

※※※※ { 4-(3-[2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]-4-オキソ-2-チアゾリジニル)プロピル } 安息香酸

要するに、第3表に示されたPG化合物はばらばらにでなく化合物の分類の代表として選定したものであることに注目されたい。さらに注目すべきことは、これらのPG化合物は種々の物理的及び化学的性質を有しており、身体の臓器系に対する効果も副作用も種々であることが知られている。従つて血圧降下剤としての有用性に関してこれらの化合物はさまざまな利点並びに欠点を有する。

PG E<sub>2</sub> は血圧降下剤としてPG F<sub>2</sub>α よりもかなり有用であるが、PG E<sub>2</sub> のいくつかは血水腫破綻、眼圧亢進及び虹彩充血などの副作用も強いことが判明している。さらにE型のPGを生体内、特にPG輸送抑制剤で前処置した動物へ、多量投与した場合、網膜電気作用に対して悪影響を持つことが示されている。PG F<sub>2</sub>α では同一条件でも網膜上で効果と眼球皮質に対して局部適用された時に視覚的に引き起こされた脳の応答に対する効果とは同様でないことが判明した。さ

らにE型のPGは水溶液内で不安定であるが、PG F<sub>2</sub>α、その塩及びそのほとんどの誘導体は重塩に於いてもきわめて安定性がある。最後にF型のPGはPG E<sub>2</sub> よりもより水溶性である。以上の考察から、F型のPGはE型のPGより線内障害を長期治療する際強力な治療薬としてより多く選択され得ることが示される。

遊離酸及びトロメタミン塩の2種のPG<sub>2</sub>α製剤を比較すれば、遊離酸と当量のトロメタミン塩を適用してもトロメタミン塩はより有効であることが示される。さらにトロメタミン塩は遊離酸よりより水溶性である。

16-16-ジメチル-PGF<sub>2</sub>α は、PG<sub>2</sub>の不活性化の第一段階での使用がknownである酵素の、15-ヒドロキシ-プロスタグランジン- $\gamma$ -ヒドロゲナーゼの作用部位で立体障害が生ずるために直ちに代謝されないPG F<sub>2</sub>α 同族体を代表して選ばれたものである。この同族体の入手し得

量は限られているために50μg/眼までの量で実験されたにすぎない。この量までは6時間でも顕著な眼圧降下がみられなかった。但し最大量に於いては局所適用後最初の数時間で幾らかの眼圧降下が見られた。このようなP G同族体はP Gデヒドロゲナーゼに対する基質とならないが明らかに親P Gに比して該同族体の代謝並びに不活性化が緩慢であるため、多くの薬物系で親P Gより効力が高いことが知られている。しかしながら、眼では上記のことはさほど有利でない。なぜなら眼内組織のP G代謝能が有力であるか知られてはいないからである。従つて、この種類の化合物を点眼することで効果が奏効されるとは期待できない。この結論は第3表の結果によつても支持された。更に、このような立体障害同族体は、眼科適用の際に別の危険が付加されると見做され得る。何故ならば、局所的な眼内代謝がなく且つ眼外組織による代謝も期待薄であるために、このような

同族体には全身を循環させるより効果的な独自の経路があると考えられるからである。さらに重要な点はこれらP G同族体には代謝防禦作用があるので、該同族体が肺を通過し得ることが予想される。従つてこれら同族体は代謝防禦作用のない親P G、又はP G、同族体に比較してさらに優れた全体的効果を有し得ると期待され得よう。

これらの考察から、最も優れたP G同族体は血液に対する流れの中で効果的に代謝され概らに肺で事実上完全に代謝され残りの<sup>125</sup>I- $\text{P G}$  (dell-very) され化合物であることが示唆される。P G<sub>2</sub>の望ましくない副作用が主として胃腸障害及び女性生殖組織上で生ずると予想されることに注目されたい。15-ヒドロキシ基が立体障害されていないE型及びF型P G<sub>2</sub>は肺の流れの中で事実上完全に代謝されるから、眼への局所適用後身体各部に分配される量は皆無ではないにしてもほとんど無視し得る程度である。

次に、局所適用後眼内組織に効果的に分配されるP G同族体を選定することも重要である。P G F<sub>2</sub>αは角膜に効果的に浸透しないと知見されている。鞏膜は眼自体でP G<sub>2</sub>を浸透させるが鞏膜を介する浸透は結膜によつて助けられるであろう。これらの考察から、親P Gよりより脂溶性であり、それ故さらに容易に角膜上皮を通過することが期待され得るので、P G同族体の眼圧降下作用は親P Gよりはるかにすぐれているであろうことが示唆される。本実験に於いてより脂溶性の同族体の代表がP G F<sub>2</sub>αメチルエステルである。この化合物は水溶液中に実質的には溶解せず、落花生油には易溶性である。落花生油は医家向眼薬であるイソプロピルフルオロホスフェートのベヒクルとして広く使用されてきた。P G F<sub>2</sub>αメチルエステルはその脂溶性を利用して角膜上皮を簡単に通過すると予想される。ほとんどの組織と同様角膜は多様なエステラーゼを含有する。

P Gエステルは親P G F<sub>2</sub>αへ変換されると期待され得るので、P Gエステルが上皮関門を1度通過すれば、親水性の遊離酸は角膜固有物質を介して拡散するであろう。

角膜上皮を介する浸透が増加した後に脱エステル化起るという機構は多分P G F<sub>2</sub>αメチルエステルの顕著な眼圧作用も一因であろう。P G F<sub>2</sub>αメチルエステルはP G F<sub>2</sub>よりアカゲザルの場合にもより強力な眼圧降下剤であることも知見された。アカゲザルの場合IOPをかなり低下させるのに必要なP G F<sub>2</sub>αの用量はP G F<sub>2</sub>αメチルエステルの少くとも10倍量である。

効力の増大は臨床に重要であることに注目しなければならない。明らかに局所適用薬剤の眼内組織へより効果的に分配されれば適用されるべき薬剤濃度を低下させることが出来、従つて眼外組織及び他のあらゆる身体臓器への作用も低下するであろう。

